



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 104 034** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 47/30**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5052115/14, 24.10.1990

(30) Priority: 31.10.1989 US 429.770
31.10.1989 US 429.755

(46) Date of publication: 10.02.1998

(86) PCT application:
US 90/06087 (24.10.90)

(71) Applicant:
Kolumbija Laboratoriz, Ink. (US)

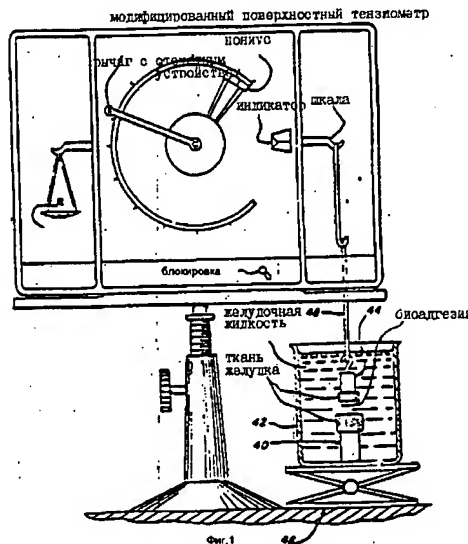
(72) Inventor: Dzhozef R. Robinson[US]

(73) Proprietor:
Kolumbija Laboratoriz, Ink. (US)

(54) METHOD OF EPITHELIAL CELL WETTING, WETTING COMPOSITION, VAGINAL WETTING COMPOSITION, METHOD OF PREPARING THE WETTING COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: composition has water, bioadhesive polymer as a wetting agent and, preferably, a thickening agent. Bioadhesive component consists of macroparticles or fibers of water-swelling but water-insoluble structurized carboxy-functional polymer containing: multiple repeating links 80% of which have at least one carboxyl functional group and about 0.05-1.5% cross-linking agent which does not contain polyalkenyl polyester mainly. Thickening agent is a water-soluble or water-dispersed anionogenic or nonionogenic polymer. The indicated composition is subjected for contact with fabric to be wetted for sufficient time. Composition exhibits prolonged effect and comfort action being applied on body. EFFECT: improved method of wetting, improved quality and property. 57 cl, 3 dwg



RU 2 104 034 C1

RU 2 104 034 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 173 563** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 L 27/00, 29/00, 31/00, C**
09 D 105/08, 101/00, 103/00, 105/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 97115374/04, 07.02.1996
(24) Дата начала действия патента: 07.02.1996
(30) Приоритет: 07.02.1995 IT PD 95A000030
20.12.1995 IT PD 95A000243
(43) Дата публикации заявки: 10.07.1999
(46) Дата публикации: 20.09.2001
(56) Ссылки: US, 5080924, A, 14.01.1992. WO
94/06485, A1, 31.03.1994. EP 94924, A3,
23.11.1983. EP 216453, A2, 01.04.1987. US
4851521, A, 25.07.1989. Химический
энциклопедический словарь.- М.: Советская
Энциклопедия, 1983, с.130.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 08.09.1997
(86) Заявка РСТ:
EP 96/00509 (07.02.1996)
(87) Публикация РСТ:
WO 96/24392 (15.08.1996)
(98) Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский переулок 14,
стр.1, 4 этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.",
Дементьеву В.Н.

(71) Заявитель:
ФИДИА АДВАНСЕД БИОПОЛИМЕРС, С.Р.Л.
(IT)
(72) Изобретатель: МОРРА Марко (IT),
КАССИНЕЛЛИ Клара (IT), БЕНЕДЕТТИ Лука
(IT), КАЛЛЕГАРО Ланфранко (IT)
(73) Патентообладатель:
ФИДИА АДВАНСЕД БИОПОЛИМЕРС, С.Р.Л.
(IT)
(74) Патентный поверенный:
Дементьев Владимир Николаевич

(54) СПОСОБ НАНЕСЕНИЯ НА ПОВЕРХНОСТЬ ПРЕДМЕТОВ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ
КИСЛОТЫ, ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ

(57)
Изобретение относится к способам
нанесения на поверхность предметов
покрытия на основе гиалуроновой кислоты, ее
производных или других природных или
полусинтетических полимеров для
применения в области хирургии, охраны
здоровья и диагностики. Способы позволяют
соединить такие полимеры стабильно с
поверхностью предметов, изготовленных из
разнообразных материалов. Обработанные в
соответствии со способами поверхности
характеризуются высокой степенью
смачиваемости и способны ингибировать
адгезию клеток или бактерий, находящихся в
биологических жидкостях. Изобретение
заключается в способе нанесения на
поверхность предмета покрытия на основе
гиалуроновой кислоты или ее производного.
Способ включает взаимодействие
гиалуроновой кислоты или ее производного с

алкоксисилановым агентом сочетания в
водной среде или в органическом
растворителе в присутствии
конденсирующего или бифункционального
агента с получением раствора, содержащего
продукт реакции гиалуроновой кислоты или
ее производного и алкоксисиланового агента
сочетания, обработку поверхности предмета
плазмой, нанесение на обработанную
поверхность указанного раствора,
содержащего продукт реакции гиалуроновой
кислоты или ее производного и
алкоксисиланового агента сочетания,
удаление раствора с поверхности указанного
предмета, тогда как указанный продукт
реакции гиалуроновой кислоты или ее
производного и алкоксисиланового агента
сочетания реагирует с указанной
поверхностью предмета. 4 с. и 30 з.п. ф-лы,
2 табл., 7 ил.



(19) RU (11) 2 104 034 (13) C1
(51) МПК⁶ A 61 K 47/30

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5052115/14, 24.10.1990

(30) Приоритет: 31.10.1989 US 429.770
31.10.1989 US 429.755

(46) Дата публикации: 10.02.1998

(56) Ссылки: US, патент, 4615697, кл. А 61 К 47/30, 1988.

(86) Заявка РСТ:
US 90/06087 (24.10.90)

(71) Заявитель:
Колумбия Лабораториз, Инк. (US)

(72) Изобретатель: Джозеф Р. Робинсон[US]

(73) Патентообладатель:
Колумбия Лабораториз, Инк. (US)

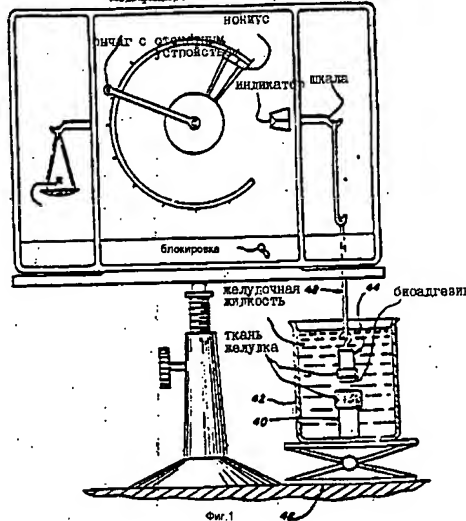
(54) СПОСОБ УВЛАЖНЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК, УВЛАЖНЯЮЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВАГИНАЛЬНАЯ УВЛАЖНЯЮЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ УВЛАЖНЯЮЩЕЙ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к композиции и способу увлажнения мембранных тканей. Композиция, используемая в этом способе, содержит воду, биоадгезивный полимер в качестве увлажняющего агента, и предпочтительно, загущающий агент. Биоадгезивный агент состоит из макрочастиц или волокон водонабухаемого, но водонерастворимого, структурированного карбоксифункционального полимера, содержащего: а) множество повторяющихся звеньев, из которых по крайней мере около 80% содержит по крайней мере одну карбоксильную функциональную группу; в) от около 0,05 до около 1,5% сшивающего агента, который, в основном, не содержит полиалкениловый полиэфир. Загущающий агент, если он присутствует, является водорастворимым или вододиспергируемым анионогенным или неионогенным полимером. Указанную композицию подвергают контакту с увлажняемой тканью в течение периода времени, достаточного для ее увлажнения. Композиция по изобретению имеет

продолгованное действие, не вызывает неприятных ощущений при нанесении на тело. 4 с. и 53 з.п. ф-лы, 3 ил., 2 табл.

модифицированный поверхностный тензосенсор



RU 2 104 034 C1

RU 2 104 034 C1

Изобретение относится к композиции и способу увлажнения эпителиальных клеток, в частности, к способу и композиции для увлажнения, которая включает в себя воду, биоадгезив и, предпочтительно, вещество, повышающее вязкость этой композиции.

Изобретение также относится к способу получения увлажняющей композиции.

Некоторые патологические и вызванные действием окружающей среды состояния вызывают высыхание или обезвоживание мембранной ткани организма млекопитающих. Эти состояния вызывают сухость во рту (ксеростомию), сухость глаз (состояния сухости), сухость слизистой оболочки влагаллица, носа, или прямой кишки, и/или сухость кожи, которая вызывает антиэстетические, неприятные, и/или раздражающие ощущения у пациентов, страдающих указанными состояниями.

В одном из способов увлажнения сухой ткани, в качестве главного компонента используется маслянистое вещество в виде кремов, лосьонов, мазей или гелей, которые наносят на пораженную ткань предупреждения дальнейшей дегидратации ткани. Эти вещества действуют посредством образования водонепроницаемого барьера поверх обрабатываемой ткани. Примерами используемых таким образом материалов являются вазелин, минеральное масло, ланолин и изопропилмиристат.

Однако указанные препараты не имеют пролонгированного действия, и, кроме того, при нанесении на кожу, они вызывают неприятные ощущение ее жирного загрязнения и клейкости, а также загрязняют одежду.

В другом способе увлажнения используются гидрофильные молекулы, которые могут притягивать воду. Небольшие гидрофильные молекулы, такие как глицерин, смеси глицерина и воды, мочевины и пропиленгликоль являются известными смачивающими средствами, используемыми для увлажнения кожи.

Некоторые синтетические гидрофильные материалы, которые в присутствии воды прилипают к коже и/или слизистым оболочкам, обычно используются либо отдельно, либо в сочетании с одним или несколькими активными или лекарственными средствами при лечении различных патологических состояний, однако они не используются в качестве увлажнителей для эпителиальных клеток, таких как кожа или слизистые оболочки. Эти гидрофильные материалы, в основном, известны специалистам как гидрогели.

Некоторые гидрофильные, карбокси-функциональные полимеры, а именно, полимеры, содержащие группы карбоновой кислоты, известны как носители для активных агентов. В патенте США N 4615697 раскрывается предпочтительный поликарбофильный полимер, используемый в настоящем изобретении в качестве пропитывающего агента. Гидрогелевый полимерный носитель патента США N 3074852 описан в качестве полимера в патенте США N 2798053. В качестве примера сшитого полимера служит CAPBOPOL® 934. Особый интерес представляет полимер, описанный в патенте США N 3074852, имеющий кислотную форму, а наиболее

предпочтительным является полимер, описанный в патенте США N 2909462. Этот полимер также относится к коммерческому материалу, такому как CAPBPPOL® 934, поставленному фирмой Goodrich Chemical Company.

В патенте США N 4226848 раскрывается композиция для приклеивания фармацевтического препарата к слизистой оболочке полости рта или носовой полости. Примером полимера акриловой кислоты, описываемого в данном патенте, является слегка структурированный сополимер акриловой кислоты и аллилсахарозы, известный под торговой маркой CAPBPPOL® 934 Goodrich Chemical Co., который образует высоковязкую гелеобразную дисперсию в воде.

В патенте США N 4548990 раскрывается композиция с регулируемым высвобождением лекарственного средства, где структурированную полимерную часть получают из мономеров, которые на 50-99% состоят из водонерастворимого моноолефинового мономера или смеси. Указанный полимер разбухает в этаноле и воде со степенью набухания 2:1-22:1.

В заявке на Европатент (B.F. Goodrich Company N 88112198.2, публикация N 0301532) описывается сополимер поликарбоновой кислоты, используемый в терапевтических и косметических целях (предпочтительно, полимер патента США N 4615697 и возможно полимер, относящийся к Carbolpol 976).

Мелкозернистый порошкообразный полимер акриловой кислоты получают путем полимеризации в безводном неорганическом растворителе, таком как двуокись углерода. Этот полимер имеет от около 0,1 до около 6 мас.% трехмерной структуры. Данный сополимер является, в основном, водонерастворимым, но водонабухаемым. Дисперсия 0,2 мас.% указанного полимера в дистиллированной воде имеет адгезивную вязкость по крайней мере 1000 сантипуаз (сП).

Гидрофильные, карбокси-функциональные водорастворимые полимеры использовались в косметических композициях. В патенте США N 4863725 раскрывается водорастворимый сополимер глицерина и метакриловой кислоты, а именно, полиглицеринметакрилат. В выкладном описании к неакцентированной немецкой заявке 2419046 описываются линейные и сшитые полимеры, содержащие карбоксильные и альдегидные группы, в качестве косметических композиций.

В публикации японского патента 61-72706 раскрывается структурированный полимер полиакриловой кислоты на основе моно- или ди-гидроксипропилакрилата. В заявке PCT N PCT/US 89/00451, в Межд. публ. WO/89/06964, 1989, описывается офтальмическая композиция на основе поликарбоновой кислоты с определенными pH, вязкостью и осмолярностью, которая используется для получения офтальмического препарата.

Однако ни в одной из описанных выше работ нет указаний или предположений относительно того, что водонабухаемый, но водонерастворимый структурированный биоадгезивный полимер на основе карбоновой кислоты, такой как поликарбофил или аналогичный полимер, может быть

использован, в частности, при кислотном значении pH, в качестве увлажняющего агента в композиции для увлажнения сухих эпителиальных клеток, таких как клетки кожи и слизистых оболочек, описанных ниже. Однако PCT/US 89/00451 относится к композиции, заменяющей слезу при сухости глаза, и содержащей Карбопол 976 в воде.

Изобретение относится к композиции и способу увлажнения эпителиальных клеток. В соответствии с этим способом, эпителиальные клетки подвергают контакту с эффективным для увлажнения количеством водной увлажняющей композиции, содержащей воду; достаточное для увлажнения количество водонабухаемого, но водонерастворимого структурированного биоадгезивного полимера на основе поликарбоневой кислоты; и предпочтительно соответствующее количество загущающего агента, способствующего повышению вязкости и однородности консистенции. Биоадгезивный полимер является водонабухаемым, но водонерастворимым, структурированным карбокси-функциональным полимером, состоящим из макрочастиц или волокон. Этот полимер используется для воздействия на эпителиальные клетки млекопитающего, например, человека.

Биоадгезивный полимер предпочтительно содержит: а) множество повторяющихся звеньев, из которых по крайней мере около 80%, предпочтительно около 90%, содержит по крайней мере одну функциональную карбоксильную группу; б) около 0,01-6%, предпочтительно около 0,01-2, более предпочтительно около 0,05-1,5%, и наиболее предпочтительно около 0,05-1,0% сшивающего агента, в основном не содержащего полиалкенилполиэфир; при этом указанные процентные количества даются по массе непolyмеризованных исходных материалов, т.е. повторяющихся звеньев и сшивающего агента. Загущающим агентом является вододиспергируемый и предпочтительно водорастворимый, неионогенный или анионогенный полимер.

Биоадгезивный полимер является водонерастворимым, но при этом водонабухаемым. Этот водонерастворимый полимер (менее 1% растворения в воде), в основном, может поглощать воду около 40-100% от своей массы в воде, в отличие от водорастворимых полимеров, которые могут абсорбировать воду в значительном избытке, т.е. в 100 раз превышающем их массу в воде.

При предпочтительном осуществлении изобретения, сухой биоадгезивный полимер просеивают через сито 400 меш (по стандарту США). Предпочтительно также, чтобы биоадгезивные частицы были диспергированы в физиологически приемлемом растворителе, в частности, в жидкости, например, в воде. Этот раствор может также включать в себя и другие ингредиенты, обычно используемые для обработки эпителия.

Настоящее изобретение имеет несколько достоинств и преимуществ.

Одно из таких преимуществ заключается в том, что композиции настоящего изобретения не оказывают заметного раздражающего действия на слизистую оболочку, с которой они контактируют.

Другое преимущество заключается в том, что биоадгезивный увлажняющий полимер имеет кажущуюся кислотную величину pH и относительно высокую буферную емкость, которая позволяет поддерживать кислотное значение pH на поверхности ткани.

Увлажняющее действие композиций настоящего изобретения может быть относительно пролонгированным, например, 2-3 дня, благодаря нерастворимости биоадгезивного полимера.

Еще одним достоинством настоящего изобретения является то, что указанные композиции могут быть изготовлены относительно простым способом.

Остальные достоинства и преимущества настоящего изобретения будут описаны более подробно ниже и в представленных далее примерах и формуле изобретения.

На фиг. 1 представлено схематическое изображение (вид сбоку) модифицированного коммерчески доступного поверхностного тензометра, используемого для измерения адгезивной прочности биоадгезивов.

На фиг. 2 представлен график, иллюстрирующий силу (дин. 10^{-2} см²) отделения биоадгезивного полимера, как продукта реакции сополимеризации акриловой кислоты с 0,3 мас.% 3,4-дигидрокси-1,5-гексадиеном, имеющее плотность 1,56 (г/см³) в зависимости от значения pH.

На фиг. 3 - представлен график зависимости вязкости η (в сантипуазах) 10000-100000, приведенных как $1 \cdot 10^{-10}$ от скорости сдвига ($\dot{\gamma}$, в об/мин) для двух независимо изготовленных увлажняющих композиций, полученных в соответствии с описанным в примере 4. Эти результаты были получены с использованием вискозиметра Хаака ROTOVISCO модели RV-12 (см. обсуждение в примере 6), при этом данные для одной композиции показаны заштрихованными кружками, а для другой - незаштрихованными кружками.

Настоящее изобретение относится к композиции и способу увлажнения эпителиальных клеток, таких как клетки слизистых оболочек рта (преддверия рта), глаза, влагалища и т.п., путем введения увлажняющей композиции млекопитающему. Сами композиции являются водным составом, содержащим эффективное для увлажнения количество биоадгезива, и предпочтительно водорастворимый или вододиспергируемый полимерный агент, повышающий вязкость композиции. Эти композиции отличаются от полимеров изобретения, описанного в патенте США N 4615 697 и PCT/US 89/00451, где они не содержат пропиточного агента кроме относительно инертной жидкости, такой как вода, или используются, главным образом, при сухости тканей.

Биоадгезив настоящего изобретения является, предпочтительно, водонерастворимым, но водонабухаемым. Используемый в настоящем описании термин "водонерастворимый" означает, что указанный биоадгезив (в котором отсутствуют водорастворимые примеси) не обнаруживает значительной вязкости в своей кислотной форме (при pH 3-5) в концентрации, не превышающей около 2-3 мас.%. Термин "водонабухаемый" означает, что указанный препарат, хотя и не является

водорастворимым, но абсорбирует значительное количество воды, как правило, приблизительно в 60-100 раз превышающее его массу.

Увлажняющая композиция настоящего изобретения предназначена для обработки эпителиальных клеток, а именно, клеток кожи и слизистых оболочек млекопитающих, таких как лошадь или человек, при этом указанная композиция приклеивается к коже или слизистым оболочкам благодаря присутствию в ней достаточного количества воды для разбухания биоадгезива. Приклеенная таким образом к эпителию композиция увлажняет соприкасающиеся с ней участки тела млекопитающего в течение относительно длительного периода времени.

Этот период времени значительно длиннее времени действия аналогичной композиции, в состав которой не входит указанный биоадгезив. В самом деле, при увлажнении эпителия биоадгезивный увлажнитель может оставаться на месте и сохранять активность в течение периода времени приблизительно от 10-20 ч (т. е. времени заменяемости ткани или слизистой оболочки) до 2-3 дней.

Композиция настоящего изобретения является, в основном, нетоксичной по отношению к животным, к которым она применяется.

В способе настоящего изобретения используется гидрогелевая композиция, которая поставляет значительное количество воды для взаимодействия с эпителием млекопитающего в течение пролонгированного периода времени.

Кроме того, эта композиция может служить в качестве полиэлектролита и ограничивает истечение ионов из обрабатываемой слизистой оболочки. Такой ионный отток вместе с ассоциированной водой может способствовать выходу воды из ткани. Более того, увлажняющий биоадгезив при набухании в водной среде сам является полиэлектролитом и вызывает равновесный эффект Доннана, способствующий облегчению притока ионов к контактируемой ткани. Указанная композиция остается в контакте с эпителиальной тканью в течение длительного периода времени благодаря наличию биоадгезива и мукоадгезивных свойств структурированного полимера.

Способ увлажнения настоящего изобретения является эффективным для увлажнения некоторых "сухих" тканей, таких как глаз, кожа, влагалище, носовая полость, задний проход, и полость рта.

В способе настоящего изобретения используется композиция, содержащая воду, эффективное для увлажнения количество увлажняющего агента и, предпочтительно, соответствующее количество загущающего вододиспергируемого полимерного агента, способствующего повышению вязкости и однородности консистенции.

Контакт осуществляют в присутствии достаточного количества воды для набухания биоадгезива, в результате чего биоадгезивсодержащая композиция приклеивается к наносимому участку тела. Этот контакт сохраняется в течение периода времени, достаточного для увлажнения обрабатываемых эпителиальных клеток, и, если необходимо, прилегающих тканей.

Способ настоящего изобретения позволяет снизить локальное значение pH. Например, было установлено, что при ежедневной обработке пациенток в течение 5 дней композиций настоящего изобретения и, независимо, коммерческим вагинальным увлажнителем, не содержащим биоадгезив, женщины, получавшие обработку этими двумя продуктами, имели разницу в вагинальном значении pH, составляющую приблизительно 0,5 или более. Вагинальное значение pH для женщин, использовавших продукт настоящего изобретения, составляло около 4,8, значения pH для необработанных женщин составляло около 5,6 и поддерживалось примерно 48 ч после завершения обработки.

Известно, что дрожжи, грибки и другие микробы, вызывающие вагинальные инфекции, в основном, не развиваются при значении pH, равном 5 или ниже. Следовательно, описанный выше способ увлажнения является также и способом ингибирования инфекций, вызываемых вагинальными дрожжами и грибами.

Каждая из вышеописанных композиций может быть введена в соответствии со способом настоящего изобретения.

Композиция настоящего изобретения может быть введена различными средствами, обеспечивающими нужный контакт указанной композиции с эпителиальными клетками. Например, указанная композиция может быть нанесена путем ее растирания по поверхности, предназначенной для увлажнения. Эта композиция может быть также нанесена путем распыления, наложения вручную, наложения с помощью щипцов, окунания, нанесения с помощью душа, в виде суппозитория или другими средствами.

При обработке конъюнктивного эпителия описанная выше водная композиция может быть также введена в виде капель в прекорнеальные карманы глаза. При обработке рта, носа, анального прохода, и/или влагалища композиция может быть введена вручную, пинцетом, распылителем, в виде суппозитория или с помощью других подходящих средств.

Введенную композицию оставляют на месте (сохраняя контакт) в течение времени, достаточном для увлажнения контактных (обрабатываемых) участков, осуществляя тем самым косметическую функцию указанной композиции. В большинстве случаев введенная композиция удаляется из организма посредством естественных действующих в организме механизмов, таких как дисперсия или эрозия, вызванных механически или водной жидкостью организма, например, вагинальными выделениями, либо эта композиция удаляется путем промывки. Биоадгезивная увлажняющая полимерсодержащая композиция может быть также удалена посредством механического воздействия в месте ее контакта с тканью, например, посредством действия века на глазное яблоко, или действия языка на щечный карман.

В случае слизистых оболочек, биоадгезивный увлажняющий полимер приклеивается либо к слизистому секрету, покрывающему оболочку, либо к самой слизистой оболочке. Замена слизистой

секрета (муцина) в организме (или его оборачиваемость) происходит примерно за 10-30 ч, а обычно каждые 17 ч, и приклеенный биоадгезивный увлажняющий полимер может удалиться вместе с муцином.

Основным компонентом увлажняющей композиции настоящего изобретения является биоадгезивный полимер.

Активный увлажнитель содержит биоадгезивный полимер, воду и предпочтительно вододиспергируемый загущающий агент. При этом могут присутствовать адъюванты или разбавители, а также другие ингредиенты, обычно используемые в увлажняющих композициях.

Указанный биоадгезивный полимер представляет собой водонабухаемый, но при этом водонерастворимый, структурированный карбокси-функциональный полимер, состоящий из макрочастиц или волокон и имеющий биоадгезивные свойства, как уже обсуждалось выше. Указанный полимер предпочтительно содержит: а) множество повторяющихся звеньев, из которых по крайней мере 80% содержит по крайней мере одну карбоксильную группу; б) от 0,01 до около 6, предпочтительно от около 0,01 до около 2, а более предпочтительно от около 0,05 до около 1,5% сшивающего агента, предпочтительно, в основном, не содержащего полиалкенилового полиэфира; при этом все процентные содержания даются по массе неполимеризованных повторяющихся звеньев и сшивающего агента соответственно.

Предпочтительно, чтобы по крайней мере 90% повторяющихся звеньев содержали по крайней мере одну карбоксильную группу, а еще более предпочтительно, чтобы 95% повторяющихся звеньев содержали по крайней мере одну карбоксильную группу. В наиболее предпочтительном осуществлении настоящего изобретения биоадгезив содержит от около 0,05 до около 2% по массе полимеризованного сшивающего агента.

В широком смысле, биоадгезив может быть определен как материал, который приклеивается к живой или к свежееудаленной биологической поверхности, такой как слизистая оболочка или кожа. "Биоадгезию", как ценное свойство биоадгезивного увлажняющего полимера, определяют с помощью процедуры, описанной в примере 2 патента США N 4615697, где измеряется сила, требуемая для отделения двух слоев свежесрезанной ткани желудка кролика, которые были склеены друг с другом с помощью адгезива.

Используя процедуру, описанную в патенте США N 4 615697, биоадгезив может быть определен как материал, который требует силу по крайней мере около 50 дин/см² для разделения двух склеенных этим материалом свежесрезанных кусков ткани кроличьего желудка (см. процедуру примера 2). Более предпочтительно, если сила составляет по крайней мере около 380 дин/см². Средняя сила, наблюдаемая для поликарбофила, составляет около 1073 дин/см². Верхний предел для силы, необходимой для разделения свежесрезанной ткани кролика, в настоящее время не установлен, но предполагается, что он составляет по крайней мере около 2000 дин/см³.

Как было указано ранее, предпочтительно, чтобы по крайней мере 80% повторяющихся звеньев предпочтительного биоадгезива содержали по крайней мере одну карбоксильную функциональную группу, что позволит достичь нужного уровня водонабухания водонерастворимого полимера. Мономеры, составляющие повторяющиеся звенья, являются моноэтилено-ненасыщенными и представляют собой акриловую, метакриловую, фумаровую, малеиновую кислоту, или ангидрид малеиновой кислоты, который может быть гидролизован в кислотную форму во время или после полимеризации, итаконовую, кротоновую кислоту и т.п. Каждая из указанных кислот может быть использована отдельно или в сочетании с другими указанными кислотами, или с одной или несколькими фармацевтически, или косметически приемлемыми солями указанных кислот. Акриловая кислота является особенно предпочтительным мономером для содержащих карбоксильную группу повторяющихся звеньев биоадгезивного полимера.

Предпочтительным биоадгезивным полимером настоящего изобретения является полимер, структурированный посредством сшивающего агента, известного специалистам. Указанный сшивающий агент, в основном, предпочтительно не содержит полиалкениловых полиэфиров, а в частности, не содержит таких полиалкениловых полиэфиров, как полиэфиров, как полиаллилсахароза или полиаллилпентаэритритол, содержащий в среднем по крайней мере три аллильных группы на молекулу, как в коммерческом материале CAPBOPOL® 934. Примерами подходящих сшивающих агентов являются дивинилбензол; N-N-диаллилакриламид; 3,4-дигидрокси-1,5-гексадиен; 2,5-диметил-1,5-гексадиен; и т.п.

Степень структурирования биоадгезива имеет определенное значение. Если присутствует менее чем около 0,05 мас.% соответствующего сшивающего агента, то биоадгезив проявляет тенденцию к приобретению водорастворимых или вододиспергируемых свойств, теряя при этом свойства водонерастворимости и водонабухаемости, которые являются важными для осуществления изобретений.

Если присутствует более 1 или 2% сшиваемого агента (в зависимости от того, является ли этот полимер дивинилбензолом либо дигидрокси- или диметил-замещенным гексадиеном), то водонабухаемость биоадгезива начинает заметно убывать. Предпочтительно, если сшивающий агент присутствует в количестве от около 0,05 до около 1 или 2%. Однако предпочтительный интервал будет варьироваться в зависимости от природы полимера, природы сшивающего агента и степени сшивания. Указанные количества сшивающего агента соответствуют процентному содержанию по отношению к его предшественнику, неполимеризованным мономерам в реакционной смеси, из которой полимеризуют биоадгезив.

Таким образом, биоадгезив, используемый в настоящем изобретении, может быть

частично определен как продукт реакции сополимеризации по крайней мере 80 мас.% моноэтиленоненасыщенного карбокси-функционального мономера и около 0,01-2,0 мас.% сшивающего агента, не содержащего полиалкенилполиэфира. Остаточные мономеры, которые могут составлять 100% по массе мономеров, обсуждаются ниже.

Помимо указанных двух ингредиентов, биоадгезивный полимер может также содержать моноэтилен-ненасыщенные повторяющиеся звенья, такие как C₁-C₆-алкиловые сложные эфиры одной или нескольких кислот, указанных выше, например, также как гексилакрилат, бутилметакрилат и метилкротонат; гидроксифункциональные сложные эфиры вышеуказанных кислот, которые на 1 молекулу содержат в среднем 1-4 оксикарбиновых групп с 2-3 атомами углерода, такие как гидроксизтилметакрилат, гидроксипропилакрилат, 5-тетраэтиленгликольмоносакрилат; метакриламид, акриламид и их C₁-C₄-моно и ди-алкил-производные, такие как N-метилакриламид, N-бутилметакриламид, и N,N-диметилакриламид; стирол; и другие соединения, которые являются сополимеризуемыми с вышеуказанными мономерами, содержащими карбоксильные функциональные группы, и сшивающими агентами. Наиболее предпочтительные биоадгезивные полимеры получают только из моноэтилен-ненасыщенного карбокси-функционального мономера и сшивающего агента.

Используемый в настоящем изобретении биоадгезивный увлажняющий полимер может быть получен с помощью стандартной техники сополимеризации, описанной в специальной литературе. Примеры получения биоадгезивов приводятся ниже, а также могут быть найдены в патентах США N 2810716 и 3202577.

Полимер настоящего изобретения может быть также получен в соответствии с описанием в заявке на Европатент 0301 532 A2, 1989 г. Согласно этому описанию, акриловую кислоту и сшивающий агент подвергают взаимодействию в двуокиси углерода, как растворителя, в присутствии соответствующего инициатора свободно-радикальной полимеризации, при температуре около 45-65°C и при давлении, превышающем критическую точку для смеси, например, 1250 фунтов на кв. дюйм (8617,5 кПа) при 45°C, в результате чего получают полимер тонкой полкорновой структуры.

Биоадгезив, используемый в настоящем изобретении, состоит из макрочастиц или волокон, и является набухаемым в воде, но при этом не растворяется в воде. Указанные свойства биоадгезивных полимеров как набухаемых, но нерастворимых в воде, означают, что эти полимеры могут абсорбировать воду в количестве, примерно в 1-100 раз превышающем их массу в воде, но при этом они являются достаточно нерастворимыми для того, чтобы можно было измерить вязкость при pH 6,5 и концентрации 0,2 мас.% в воде.

Биоадгезивные полимеры настоящего изобретения являются набуханием в воде, т.е., полимерные частицы сорбируют

(абсорбируют или адсорбируют) воду и тем самым увеличивают свой размер в присутствии воды. Вода, используемая для указанного набухания, обычно потребляется из водной композиции настоящего изобретения либо она может частично поставляться самим организмом обрабатываемого животного, посредством персипации или потоотделения через кожу, посредством выделения слизи оболочки влажных или посредством слезоотделения из глаз. Однако следует заметить, что последние выделения организма (т.е. слезы) обычно отсутствуют, либо присутствуют в относительно небольших количествах, которые являются явно недостаточными для орошения композиции.

Размер биоадгезивных частиц также оказывает влияние на композиции настоящего изобретения. Очевидно, что размер частиц биоадгезива не должен быть слишком большим, поскольку это затрудняло бы введение композиции. И кроме того, размер частиц не должен быть больше указанных ниже значений, поскольку в противном случае введение композиции в глаза, полость рта или влажные поверхности будет вызывать боль и раздражение. Помимо этого, частицы с размерами, указанными ниже, способствуют улучшению функции увлажняющей композиции по сравнению с частицами более крупных размеров (т.е. по измерению наиболее протяженной части частицы).

В основном, максимальные размеры биоадгезивного полимера получают путем просеивания через сито, имеющее 400 меш (Стандарт США), т.е. с размерами отверстий 38 мкм. Предпочтительно биоадгезивные полимерные частицы имеют меньший размер и в своем наиболее протяженном измерении составляют 20 мкм. Наиболее предпочтительно, если размер частиц в среднем составляет от около 2 до около 5 мкм в наиболее протяженной своей части. Частицы нужного размера могут быть получены, например, путем дробления, размалывания или другого способа измельчения более крупных частиц, а также путем непосредственной полимеризации.

Частицы с относительно небольшим размером имеют большую поверхность на единицу массы, более быстро разбухают и соответственно лучше приклеиваются, чем частицы с относительно большим размером, откуда следует, что частицы небольшого размера являются предпочтительными. Измерения биоадгезии, обсуждаемые выше и описанные в примере 2, проводили с использованием биоадгезива, частицы которого проходили через сито в 30 меш и оставались на сите 40 меш (Стандарт США) т.е., имели размер 30/40 меш.

Влияния молекулярной массы биоадгезива на биоадгезию не наблюдалось. Поэтому биоадгезив может иметь, в основном, любую молекулярную массу вплоть до такого значения, при котором адгезия полимера (в описанном ниже тексте) составляет по крайней мере около 50 дин/см², а предпочтительно 380 дин/см².

Как было указано ранее, биоадгезивы могут быть получены путем полимеризации в водной среде. В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения водной средой является насыщенный раствор

соли щелочноземельного металла, например, сульфата магния. Указанная соль щелочноземельного металла имеет по крайней мере две функции.

Во-первых, она способствует увеличению плотности полимеризационной среды таким образом, что полимеризованный биоадгезив плавают на поверхности водной среды и может быть легко удален из нее.

И во-вторых, использование сульфата магния, в частности, снижает набухание биоадгезива в водной среде, что облегчает полимеризацию и извлечение биоадгезива.

Полученный таким образом биоадгезив обычно содержит около 0,5-1% ионов щелочно-земельного металла (после нескольких промывок полимером водой).

Таким образом, эти полимеры отличаются от тех полимеров, в которых используется гидроокись щелочно-земельного металла для нейтрализации карбоксильных групп, как в кальций- или магнийполикарбофиле.

Из имеющихся коммерческих материалов особенно предпочтительными являются полимеры под названием поликарбофил, поставляемый A.H.Pobins Co, (Ричмонд, Вирджиния), и CARBOPOL® "EX55", также известный как CORBOPOL® 976, поставляемый B.F. Goodrich Chemical Co. (Кливленд, Инк., Роквилл, Мэриленд на с. 638 указывается, что поликарбофил представляет собой полиакриловую кислоту, сшитую с дивинилгликолем, который имеет остаток, ответственный за воспламенение, менее чем 4,0%, и в тесте В (Абсорбционная способность) показывает 60-кратную абсорбцию (от его первоначальной массы).

В издании 1985 г. U.S.P. представлен только кальцийполикарбофил, который содержит 18-22% кальция и отличается от материала, описано в издании 1980 года.

Материал, известный под названием "EX55", поставляемый B.F. Goodrich Co., имеет удельный вес около 1,4 и его сорбция (абсорбция или адсорбция) воды в 60-100 раз превышает его массу. Эта сорбционная способность аналогична сорбционной способности натурального муцина.

В противоположность этому известно, что CARBOPOL® 934 способен к сорбции воды, в несколько сотен раз превышающей его массу. Используемый биоадгезив является также полианионный полимером с плотностью заряда такой же как и у муцина.

Используемые биоадгезивные полимеры настоящего изобретения анализировали на их плотность, которая, в основном, составляла около 1,30-1,70 г/см³, или удельный вес - около 1,30-1,70. Было установлено, что процент структурирования оказывает небольшое влияние на конечную плотность синтезированных полимеров, как показано в приведенной ниже таблице. В указанной таблице в столбце 1 представлены данные патента США N 4615697.

Биоадгезивный увлажняющий агент присутствует в композициях настоящего изобретения в количестве, достаточном для увлажнения в течение нужного периода

времени, на которое вводится данная композиция, и это количество указанного агента в настоящем описании определяется как "эффективное увлажняющее количество".

Как известно, эффективные количества агентов варьируются в зависимости от конкретного вида агента, условий обработки и скорости, с которой композиция, содержащая указанный агент удаляется из тела, а также от вида животного, к которому данная композиция применяется. Поэтому эффективные количества увлажняющих агентов не могут быть определены для каждого агента.

Таким образом, эффективное увлажняющее количество - это то количество, которое, входя в состав композиции настоящего изобретения, обеспечивает достаточное присутствие увлажняющего агента, необходимое для увлажнения нужного участка тела млекопитающего в течение нужного периода времени. Эффективное количество, следовательно, может быть также определено как увлажняющее количество.

Увлажняющая композиция, используемая в способе настоящего изобретения, включает в себя около 0,25-15 г биоадгезива на 100 мл (около 0,25-15 мас.% композиции).

Более предпочтительно, биоадгезив составляет от около 2 до около 5 г на 100 мл композиции (около 2-5 мас.%).

Увлажняющая вода может поставляться самой композицией или обрабатываемым эпителием, или сразу обоими. Так, например, биоадгезивный увлажняющий агент может быть диспергирован и подвергнут набуханию в водной среде до его применения или он может быть нанесен в сухом виде без воды, или он может быть нанесен в диспергированном виде в наполнителе, который содержит воду в количестве, достаточном для гидрирования частиц биоадгезивного увлажняющего агента.

Помимо воды и вышеописанного биоадгезива полимера композиция настоящего изобретения предпочтительно содержит однородное загущающее количество агента, повышающего вязкость, который является водорастворимым или вододиспергируемым полимером.

Указанный загущающий агент обладает водорастворимостью или вододиспергируемостью, достаточной для того, чтобы даже небольшие количества указанного агента могли радикально изменить вязкость водной композиции. Эти материалы могут быть биоадгезивными, но вследствие их растворимости или диспергируемости в водной среде, они относительно быстро выходят из композиции и поэтому не могут обеспечивать длительное увлажнение, как вышеописанные биоадгезивные полимеры.

Для простоты, в настоящем описании указанный загущающий агент будет называться вододиспергируемым.

Независимо от того является ли загущающий агент диспергированным или просто растворенным, композиция, содержащая до около 10% указанного агента в деионизованной или дистиллированной воде, образует одну фазу, видимую невооруженным глазом при 20°C, и эта фаза не обнаруживает признаков разделения при 20°C в течение 24 ч после получения композиции. Если агент, регулирующий

вязкость, является кислотой, то в композиции могут также присутствовать такие катионы, как ионы натрия, калия и аммония, которые используются для диспергирования или растворения регулирующего вязкость агента.

Примерами повышающих вязкость агентов являются анионные (содержащие карбоксильную группу) и неионные полимеры, такие как полимеры, содержащие множество карбоксильных групп, и полимеры, содержащие множество С₂-С₃-гидроксиалкильных групп. В частности, предпочтительными загущающими полимерными агентами являются карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, производные крахмала, содержащего гидроксиэтил, гидроксизтилцеллюлоза; камеди, например, трагакантовая камедь; гидроксизтилакрилат или метакрилам; полиакриламид; и слегка структурированные полимеры полиакриловой кислоты, аналогичные вышеописанному CARBOPOL® 934, который является особенно предпочтительным. CARBOPOL® 934 представляет собой полимер акриловой кислоты, сшитый с полиаллилсахарозой (полиалкенилсахарозой), содержащей в среднем по крайней мере три аллильных групп на молекулу.

Таким образом, предпочтительными загущающими агентами являются дериватизированные полисахариды и полиакриловые кислоты, т.е. амиды и гидроксизтиловые сложные эфиры. Дополнительными примерами загущающих полимерных агентов являются поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и окись полиэтилена.

Функция загущающего агента отражена в его названии, т.е., он служит для повышения вязкости композиции. Это повышение относится как к вязкости, так и к плотности структуры.

Как уже указывалось, используемый в настоящем изобретении загущающий агент является вододиспергируемым, и относительно небольшое количество указанного материала может значительно увеличить вязкость или густоту водной композиции. Поскольку биоадгезив оказывает относительно слабое регулирующее воздействие на вязкость водной композиции, то композиция, содержащая только биоадгезивный увлажняющий полимерный агент, может быть слишком жидкой и текучей или слишком жесткой для использования ее в определенных конкретных целях, например, в качестве вагинального средства.

При смешивании при определенных условиях и в определенных количествах, указанных ниже, биоадгезивный увлажняющий полимер и загущающий полимер в сочетании друг с другом образуют густую водную увлажняющую композицию.

Особенно неожиданным результатом смешивания биоадгезивного смачивающего полимера и загущающего полимера оказалось то, что текстура полученной более густой композиции была более однородной, чем при использовании лишь одного биоадгезивного смачивающего полимера.

Таким образом, водная композиция, содержащая лишь один биоадгезивный смачивающий полимер, может быть жесткой и почти грубой по своей консистенции, что

может создавать ощущение дискомфорта при использовании ее в качестве вагинального продукта, особенно во время полового сношения.

С другой стороны, присутствие загущающего полимерного агента неожиданно сглаживает водную композицию, т.е. делает ее однородной, так что она, в основном, не содержит сгустков или твердых частичек. Эта однородность текстуры способствует повышению смазочной способности композиции.

Использование определенного количества лишь одного полимерного агента, увеличивающего вязкость, придает композиции сразу два свойства: вязкую консистенцию и однородность.

Таким образом, количество указанного используемого агента определяется в данном описании как однородно загущающее количество. Повышающий вязкость агент может быть лишь одним полимером или смесью полимеров, например, таких как было указано выше.

Повышающий вязкость полимерный агент присутствует в однородно загущающем количестве, и наряду с другими компонентами, которые могут содержаться в водной композиции, придает этой композиции гелеобразную консистенцию с вязкостью от около 4000 до около 40000 сП при 25°C, измеренной в соответствии с описанием в примере 6. Как будет более подробно описано ниже, вязкость композиции является функцией нескольких переменных, каждая из которых может варьироваться для изменения или сохранения нужной вязкости.

Характерная композиция может содержать около 0,25-10 мас.% загущающего полимерного агента. Более предпочтительным является количество от около 0,5 до около 5 мас.%.

Большее количество загущающего агента обычно используют с меньшим количеством биоадгезивного полимера, и наоборот.

Например, для достижения нужной вязкости в целях механического введения во влагалище, композиции, имеющая pH, равный 2,2-2,5, и содержащая в качестве биоадгезива 0,25 мас.% поликарбофила, требует присутствия около 8-10 мас.% CARBOPOL® 934.

Увлажняющая вода может обеспечиваться самой композицией или эпителиальными клетками, или сразу обоими, хотя, как правило, эта вода поставляется самой композицией.

Таким образом, увлажняющий биоадгезив и предпочтительно присутствующие загущающие агенты могут быть смешаны и подвергнуты предварительному набуханию в водной среде до их использования, либо они могут быть использованы в виде смеси в водном наполнителе, содержащем достаточное количество воды для частичного гидрирования частиц биоадгезивного увлажняющего агента и загущающего агента.

Используемая водная композиция может при комнатной температуре иметь консистенцию, которая по своей густоте варьируется от типа трудно сливаемой жидкости до геля, причем последний является более предпочтительным, и эта консистенция является функцией относительно количества воды, биоадгезивного увлажняющего

полимера, загущающего полимерного агента (если он присутствует), осмотичности и pH образованной композиции. Относительно низкое количество полимеров при данном количестве воды дает относительно жидкую композицию, чем при более высоком содержании полимеров, при этом величина pH будет оставаться постоянной при обеих концентрациях.

Величина pK_a используемого биоадгезивного увлажняющего полимера составляет примерно 3-4. Отсюда следует, что pH композиции составляет около 5-6 или более, то, в основном, все кислотные протоны нейтрализуются, и полимер-содержащая композиция имеет наиболее густую консистенцию для этой концентрации. С другой стороны, при значении pH таком - как 2 (ниже степени кислотности полимера pK_a) композиция становится относительно более жидкой для данной концентрации.

Значения pK_a для загущающих агентов, содержащих карбоновую кислоту, например, таких как особенно предпочтительный CARBOPOL® 934, являются такими же, как и для биоадгезивного полимера. Отсюда следует, что использование композиции при pH, составляющем около 5 или выше, дает наиболее густую консистенцию, тогда как использование композиции с pH, равным около 2, дает наиболее жидкую консистенцию для данной концентрации загущающего агента и всех других компонентов, количество которых сохраняется постоянным. Неионные загущающие агенты изменяют свою вязкость и вязкость композиции в зависимости от пределов значения pH меньше, чем анионные агенты.

Кроме того, осмотичность композиции также может играть определенную роль в ее вязкости. Обычно, более высокие концентрации растворимого вещества уменьшают вязкость композиции, если количества биоадгезивного полимера, загущающего полимера (если он присутствует), воды и pH остаются неизменными. Так, например, вязкость описанной ранее композиции, имеющей значение pH более 5, может быть снижена от консистенции геля до консистенции сливаемой жидкости путем повышения осмотичности композиции.

Изотонический продукт имеет осмотичность от около 280 до около 320 мОсм, и такая осмотичность является приемлемой для настоящего изобретения. Осмотическая способность увлажняющей композиции может достигать примерно до 450500 мОсм.

Для регулирования осмотической способности и вязкости композиции могут быть использованы фармацевтически приемлемые электролиты и неэлектролиты (называемые вместе растворенными веществами). Примерами фармацевтически приемлемых электролитов являются хлорид натрия, хлорид калия, фосфат натрия, сульфаты натрия и калия, и бикарбонаты натрия и калия. Примерами фармацевтически приемлемых неэлектролитов являются глицерин, сахар, такие как глюкоза и сахароза, сорбит и мочевины. Указанные растворенные вещества обычно используются для регулирования осмолярности или концентрации

осмотически активных ионов и молекул.

Осмотическая способность данной композиции представляет собой величину, полученную с использованием осмометра с паровой фазой.

Так, например, композиция, содержащая биоадгезивный увлажняющий полимер при наличии или в отсутствии загущающего полимера, содержащего карбоксильную группу, при высоких или близких к ним конечных концентрациях, обсуждаемых выше, и при значении pH около 5 или выше, имеет преимущественно свойство геля. Такие композиции могут, тем не менее, быть экструдированы в виде капель из глазной пипетки, особенно, если присутствует достаточное количество электролита или другого растворенного вещества для повышения осмотической способности до около 450 мОсм. И наоборот, композиция при низких концентрациях вышеуказанных ингредиентов и при значении pH примерно менее 3 ведет себя как трудно выливаемая жидкость, если только в ней не присутствует большое количество биоадгезивного полимера.

В конкретных примерах композиция для увлажнения влажной поверхности может иметь вязкость от около 4000 до около 40000 сП при 25°C, а композиция для увлажнения полости рта может иметь вязкость от около 1 до около 4000 сП при 25°C. Более густые композиции обычно проявляют текучие свойства неньютоновской жидкости.

Поэтому вязкость таких растворов измеряют с помощью вискозиметра, специально сконструированного для таких композиций. Для измерения вязкости, обсуждаемой в настоящем описании, используется коммерческий вискозиметр Хаака ROTOVISCO модели PV-12, Хаака Inc., 244 Saddle Brook Road, Saddle Brook, Нью-Джерси 07662. В этом устройстве используется сосуд SV и ротор SV11 для определения вязкости в сантипуазах (сП) со скоростью сдвига 1-8 оборотов в минуту (об/мин) и при температуре 25°C.

При этом следует иметь в виду, что любой специалист может легко получить композицию нужной консистенции. Следует также учесть, что величина pH увлажняющей композиции может изменяться после ее контакта с эпителиальными тканями в результате того, что обрабатываемые композиции ткани имеют локальное значение pH.

Увлажняющую композицию наносят на эпителий в количестве, достаточном для образования слоя гидрированных биоадгезивных частиц, который, в основном, является непрерывно нанесенным на поверхность указанного эпителия. Обычно этот слой является несколько плотноватым. Исходя из массы сухого биоадгезивного агента, этот биоадгезивный увлажняющий агент наносят в количестве от около 1 до около 50 мг на 1 см² обрабатываемой эпителиальной ткани. Указанную обработку предпочтительно проводить с использованием избыточного количества, чем это необходимо для увлажнения.

Наносимое количество также зависит от места нанесения. Например, для обработки глаз требуется относительно небольшое количество увлажняющей композиции во избежание возможного ощущения

дискомфорта, которое возникает при попадании в глаза чужеродного материала. И наоборот, при обработке кожи и влагища может быть использовано избыточное количество композиции.

Например, для увлажнения глаз используется около 0,025-1,0 мг/см² увлажняющего полимера (около 25-5-мл композиции, содержащей около 1-3 мас. %), а для увлажнения кожи используется около 10-50 мг/м² увлажняющего полимера.

Для обработки полости рта, прямой кишки или влагища используемое количество биоадгезивного увлажняющего полимера удобнее рассчитывать исходя из полной массы наносимого полимера.

Так, например, для обработки эпителиальной ткани рта, используется композиция, содержащая около 0,25-5 мас. % биоадгезивного увлажняющего полимера. Для обработки вагинального эпителия может быть использована композиция в количестве от около 1 до около 5 г, которая содержит около 0,25-3 мас. % биоадгезивного полимера. Указанное количество превышает количество, необходимое для увлажнения, однако этот избыток предпочтительно использовать для обеспечения достаточного смазывания при половых сношениях. В основном, жидкая композиция содержит около 0,25-5 мас. % биоадгезивного полимера или увлажняющего полимера.

Кроме того, помимо биоадгезивного увлажняющего полимерного агента и повышающего вязкость агента композиция настоящего изобретения может также содержать одну или несколько фармацевтически или косметически приемлемых добавок, называемых также адъювантами, которые способствуют повышению устойчивости при применении увлажняющего продукта. Примерами таких адъювантов являются консерванты, вяжущие средства, тонирующие вещества для кожных аппликаций, средства для очистки кожи, средства для повышения чувствительности кожи, смягчающие средства, смазывающие масла, эмульгирующие агенты, увлажнители, красители, ароматизирующие агенты (одоранты).

Типичными консервантами, обычно используемыми при изготовлении увлажнителей, являются спирт, аскорбилпальмитат, бензойная кислота, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, хлорбутанол, этилендиамин, этилпарабен, этилванилин, глицерин, метилпарабен, моногидроглицерин, фенол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропилпарабен, сассафрасовое масло, бензоат натрия, формальдегид-сульфоксилат натрия, метабисульфат натрия, сорбиновая кислота, диоксид серы, малеиновая кислота и пропилгаллат.

Очевидно, что из вышеуказанных консервантов должны быть выбраны те материалы, которые оказывают наименее раздражающее действие на ткань.

Типичными вяжущими средствами, которые обычно используются с увлажнителями, являются (1) соли алюминия, цинка, марганца, железа, и висмута, (2) некоторые другие соли, содержащие указанные металлы (такие, как

перманганаты), (3) танины или родственные полифенольные соединения.

Типичными смягчающими средствами, обычно используемыми с увлажнителями, являются мягкие, жирные или маслянистые вещества, которые используются для смягчения и придания коже пластичности посредством нанесения их на поверхность ткани.

Таковыми веществами являются касторовое масло, сульфированное касторовое масло, какао-масло, кокосовое масло, холодные сливки, кукурузное масло, масло из семян хлопчатника, охлаждающая мазь, смеси белого воска и белого вазелина, смеси лаурилсульфата натрия, пропиленгликоля и стеарилового спирта, кунжутное масло, миристиловый спирт и жир из печени акулы.

Типичными замасливающими веществами или маслами, обычно используемыми с увлажнителями, являются вазелин, белый или желтый вос, какао-масло, олеиновая кислота, оливковое масло, парафин, глицероль (смесь глицерина с крахмалом), ланолин, парафин, гидрофильный вазелин, минеральное масло, цетиловый спирт, моностеарат глицерина, стеариловая кислота, полиэтиленгликоли, полиоксилстеарат 40, полисорбат, холестерин и высокомолекулярные липиды.

Замасливающие и смягчающие вещества являются средствами ухода за кожей и, обладая хорошими тактильными качествами и хорошим скольжением и втираемостью, эти продукты пользуются все большей известностью и спросом. Некоторые сложные соединения позволяют комбинировать такие вещества, как вазелин с глицерином, получая в результате продукты без неприятного ощущения жирности. Эта вазелин-глицериновая смесь особенно эффективна для увлажнения сухой кожи.

Типичными эмульгирующими агентами, обычно используемыми с увлажнителями, являются алгинат натрия, карбомер,

натрийсодержащая карбоксиметилцеллюлоза, каррагенан, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, октоксинол 9, олеиновый спирт, поливиниловый спирт повидон, лаурилсульфат натрия, сложные сорбитанэфиры, стеариловый спирт, трагакантовая и ксантоновая камедь.

Эмульгирующие агенты используются для получения эмульсий "масло в воде" и могут быть классифицированы по трем типам: мономолекулярные, мультимолекулярные и агенты с твердыми частицами. К известным мономолекулярным эмульгирующим агентам относятся лаурат калия,

полиоксидиленсорбитанмоноолеат. К известным мультимолекулярным эмульгаторам относятся аравийская камедь и желатин. Эмульгаторами с твердыми частицами являются бентонит, графит и гидроксид магния. Эмульгирующие агенты могут быть также классифицированы как анионогенные, катионогенные и неионогенные.

Типичными увлажнителями, обычно используемыми в увлажняющих композициях, являются глицерин, пропиленгликоль, пирролидонкарбоновая кислота, лактат натрия, мочевины и некоторые натуральные

липидные смеси. Другими известными увлажнителями являются некоторые белки, желатин, гиалуроновая кислота, витамины и некоторые натуральные ингредиенты. Некоторыми из таких белков являются коллаген, гиалуроновая кислота, эластин, плацетальные белки и белки из эпидермальных тканей. В основном, увлажнители действуют путем проникновения в роговой слой (верхний слой кожи) и увеличения количества влаги, присутствие которой поддерживается в указанном роговом слое посредством ее ассоциирования с липидами или протеинами указанного слоя.

Полученные препараты стерилизовали в автоклаве при повышенных температурах и давлении и в течение времени, достаточных для уничтожения всех бактерий, либо эти препараты получали в условиях асептики.

Полученные препараты обладают антипирогенными свойствами, поскольку при их получении использовали антипирогенную воду, поставляемую коммерческими лабораториями.

Используемые в настоящем описании термины "фармацевтически приемлемый", "косметически приемлемый" или "физиологически толерантный" относятся к материалам, которые могут быть использованы для обработки человека или млекопитающих без риска неблагоприятного воздействия этих веществ на кожу или слизистую оболочку, например, токсичного воздействия, появления волдырей или белей, причем указанные материалы сами по себе не являются биоадгезивными увлажняющими средствами в том смысле, в каком это выражение используется в отношении биоадгезивов настоящего изобретения. Примеры адъювантов приводятся в главе 67 работ "Remington's Pharmaceutical Science, 16-ое изд. 0 от и до.", изд. Mack Publishing Company Easton, PA (1980), а также в главе 84 17-го издания.

Следует отметить, что вышеупомянутые адъюванты могут присутствовать в количестве, превышающем количество биоадгезивного полимера. Даже в таком случае указанные адъюванты не играют роль увлажнителей в композициях настоящего изобретения, а являются лишь эмульгаторами или замасливателями, и тем самым способствуют облегчению нанесения композиций. В случае, если такими соединениями являются глицерин или сорбит, известные как увлажнители, то вследствие своей водорастворимости и неадгезивности, они быстро выводятся в результате потоотделения или с другими жидкостями организма. Замасливатели и эмульгаторы придают композиции смачивающие свойства, особенно, если эти композиции предназначены для введения при половых сношениях.

Увлажняющие композиции настоящего изобретения могут быть нанесены на эпителиальные ткани в виде сухого порошка, водной суспензии или безводной суспензии. Такое нанесение может быть осуществлено путем распыления порошка или суспензии, или путем закапывания капель, если композиции имеют гелеобразную консистенцию или консистенцию типа сливок.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, сухой

биоадгезивный увлажняющий полимер подвергают набуханию в водной среде при нужном значении pH, а затем наносят на нужную ткань, например, такую как глаз. Определение "сухой", используемое в отношении биоадгезивного увлажняющего полимера, означает, что этот полимер не приклеивается, если его потрогать пальцем в резиновых перчатках, и что этот полимер является в основном неразбухшим.

Биоадгезив может также входить в состав композиции для ректального или вагинального введения, в которой в данном случае указанный биоадгезивный полимер является диспергированным. Тонкая водная дисперсия частиц биоадгезивного увлажнителя также может быть использована в виде ректального или вагинального душа. Для вагинального увлажнения предпочтительно использовать композицию с гелеобразной консистенцией, причем в данном случае указанная композиция наносится с помощью аппликатора поршневого типа, хорошо известного специалистам.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, биоадгезивный увлажняющий агент тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым водным носителем в качестве разбавителя, например, для увлажнения глаза. В данном случае биоадгезив предпочтительно измельчают до среднего размера частиц примерно 2-5 мкм в их самой протяженной части. Полученную таким образом композицию затем вливают в виде капель в прекорнеальный карман глаза для обеспечения контакта с конъюнктивной поверхностью и тем самым для обеспечения контакта увлажняющей композиции со слизистой оболочкой.

Пример 1. Получение биоадгезивного полимера. Биоадгезивные полимеры настоящего изобретения получали при помощи общего метода синтеза, описанного ниже. Конкретные полимеры, полученные в соответствии с этим методом, проиллюстрированы в табл.1, представленной ниже.

Раствор, содержащий 100 мл дистиллированной воды и 800 г сульфата магния ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$), нагревали, размешивая при этом, в сосуде с обратным холодильником. И продолжая размешивать, в этот кипящий водный раствор добавляли смесь 1 г инициатора, растворенного в 100 г мономерного карбоксифункциональных повторяющихся звеньев, и определенного количества сшивающего агента, указанного в табл. 1. Полученную таким образом полимерную композицию размешивали и нагревали до температуры, указанной в табл. 1, в течение периода начальной полимеризации и постполимеризационного отверждения.

После завершения периода отверждения, полимеризованную композицию разбавляли 150 миллилитрами дистиллированной воды, нагретой до температуры примерно 95°C, а затем просеивали через сито из нержавеющей стали в 40 меш (Стандарт США. Оставшийся на сите биоадгезив промывали 1 литровой порцией воды, нагретой до температуры около 80°C, а затем еще 5 раз отдельными 1-литровыми порциями тепловатой соды. Полученный

таким образом промытый биоадгезив затем осушали в печи с нагретым воздухом при 90 °C в течение 48 ч.

После этого полученный биоадгезив либо сразу, либо после измельчения просеивали для получения частиц с нужным размером.

Хотя оптимизация полимеризационных условий не отражена в данных табл. 1, однако из этих данных вполне очевидно, что указанные биоадгезивы могут быть легко получены в нужных количествах. При этом следует отметить, что первый из приведенных в табл.1 биоадгезивов обладает биоадгезией и другими физическими и химическими свойствами, которые являются, в основном идентичными свойствами коммерческого биоадгезива, известного под названием поликасофил, поставляемого A. H. Robins Co., Ричмонд, Вирджиния, а также биоадгезива под названием EX55, поставляемого Goodrich Chemical Co., Кливленд, Огайо.

Пример 2. Измерение адгезии. Как было указано выше, биоадгезивный увлажняющий полимер настоящего изобретения является водонерастворимым, но при этом водонабухаемым, структурированным карбокси-функциональным полимером, состоящим из микрочастиц или волокон, и содержащим определенные количества карбокси-функциональных групп и сшивающего агента. В дополнение к химическим характеристикам используемого биоадгезива, следует указать, что этот биоадгезив по определению должен также обладать адгезией, составляющей по крайней мере около 50 дин/см², которую измеряли между двумя свежесрезанными кусочками ткани кроличьего желудка, при этом указанную адгезию измеряли в конкретных условиях, описанных в примере 2 патента США N 4 615697.

Результаты, полученные с использованием вышеуказанной техники измерений для четырех биоадгезивов, представлены в табл. 2. Эти биоадгезивы получали в соответствии с описанием примера 1, за исключением того, что в данном случае использовали 0,3 мас. % сшивающего агента. После получения биоадгезива его просеивали, в результате чего для указанных измерений использовали сухой биоадгезив с частицами размеров 30/40 меш (размеры сита приводятся в соответствии со стандартом США).

Используя вышеуказанную технику измерений, установили, что p-HEMA (коммерческий продукт, поставляемый Aldrich Chemical Co. Milwaukee, Висконсин) требует силу 29 дин/см для разделения тканей, а катионообменная смола AMBELITE[®], поставляемая Rohm и Haas Co. (Филадельфия, Пенсильвания) почти не требует никаких усилий для разделения тканей.

Пример 3. Биоадгезия - как функция величины pH. На фиг. 2 показан график зависимости силы, необходимой для отделения биоадгезивного полимера, который представляет собой продукт реакции полимеризации акриловой кислоты с 0,3 мас.% 3,4-дигидроксипент-1,5-гексадиена, который имеет плотность 1,56 г/см³. Как видно из фиг. 2, максимальная адгезия наблюдается при pH от около 5 до около 6. При этом

максимальном значении сила, требуемая для разделения ткани, в два раза превышает силу при значении pH 0,46, 1,42 или 2,0. Из указанного рисунка видно также, что сила адгезии биоадгезивного полимера значительно снижается при pH=7. Это снижение по критерию Стьюдента является статистически значительным при p менее, чем 0,01. Силы биоадгезии измеряли в соответствии с описанием, приведенным в примере 2.

Пример 4. Способ увлажнения влагалища при его сухости.

Увлажняющую композицию, содержащую сухой поликарбонил (20 г, B.F. Goodrich EX55), пропущенный через сито в 400 меш (стандарт США), после чего средний размер его частиц составлял менее около 20 мкм в их наиболее протяженной части; CARBOPOL[®] 934 (10, B.F. Goodrich); диспергатор в виде глицерида гидрогенизованного пальмового масла (10 г, MYVEROL 18-04K, Eastman); тяжелое минеральное масло (U.S.P. тяжелое; 50 мл, Puripac); глицерин U.S.P. (100 мл, Puripac); метилпарабен (1,0 г) и дистиллированную деионизованную воду до 1000 г получали в виде эмульсии путем смешивания указанных ингредиентов. Значение pH доводили до pH=2,4 с помощью раствора цитрата натрия в HCl.

Около 4 г вышеуказанной композиции помещали в аппликатор поршневого типа. Этот аппликатор и его содержимое помещали во влагалище женщины, находящейся в состоянии климакса и страдающей сухостью влагалища и вагинитом, и поршнем вставляли указанную композицию в полость влагалища женщины, осуществляя тем самым контакт композиции со слизистой оболочкой влагалища. Вставленная таким образом композиция способствует увлажнению влагалища, а также служит в качестве смазки при половом акте.

Пример 5. Сравнительное исследование вязкости.

Получали три водные вагинальные увлажняющие композиции, которые были в основном идентичны композиции, полученной в примере 4, с тем лишь исключением, что в этих композициях количества поликарбофила, как биоадгезивного увлажняющего полимера, варьировались, а количество CARBOPOL[®] 934, как загущающего агента, оставалось постоянным, при этом для баланса использовалось большее или меньшее количество воды.

Все три композиции содержали 1 мас.% CARBOPOL[®] 934. Композиция 1 содержала 1 мас.% поликарбофила. Композиция 2, как и композиция примера 2, содержала 2 мас.% поликарбофила, а композиция 3 содержала 3 мас.% поликарбонила. Композиция 1 на вид казалась слишком жидкой для использования, хотя она имела консистенцию сливок. Композиция 2 была слишком густая для разлива. Композиция 2 имела подходящую вязкость для ее введения в поршневый аппарат и обладала хорошими качествами при ее втирании в кожу.

Пример 6. Измерения вязкости.

Увлажняющая композиция настоящего изобретения является вязкой, и имеет гелеобразную консистенцию, которая может быть более густой или более вязкой, чем

майонез. Такая композиция имеет свойства текучести неньютоновской жидкости, которая может быть определена как тиксотропная, т.е. поток такой жидкости характеризуется (1) пределом текучести; (2) псевдопластическими свойствами; (3) снижением вязкости при продолжительном сдвиге, наблюдаемом в течение ограниченного промежутка времени; (4) тенденцией к восстановлению вязкости и/или предела текучести в стоячем состоянии.

Вследствие неньютоновского характера рассматриваемой увлажняющей композиции, измерения вязкости проводили с помощью вискозиметра, специально предназначенного для измерения таких жидкостей. Величины вязкости определяли при соответствующей температуре и скорости сдвига с использованием конкретного вискозиметра.

Вискозиметр, использованный для измерений вязкости, был коммерческим прибором Haake POTOVISCO Model RV-12 (от Haake, Inc., 244. Saddle Brook Road, Saddle Brook NY 07662).

В этом приборе использовались воронка SV и ротор SV11 для определения вязкости в сантипуазах (сП) при скорости сдвига 1-8 оборотов в минуту (об/мин) и при температуре 25°C.

Два образца увлажняющей композиции были получены отдельно двумя разными исследователями в соответствии с описанием в примере 4. Вязкость этих двух композиций измеряли отдельно при скоростях сдвига 1, 2, 4 и 8 об/мин, а затем полученные данные сравнивали.

Результаты этого сравнения проиллюстрированы на фиг. 3, где представлен график зависимости вязкости η (в сП $\cdot 10^4$) от скорости сдвига $\dot{\gamma}$ (в об/мин). Заштрихованными в незаштрихованными кружочками отмечены данные для одной или другой композиции.

Пример 7. Сравнительное вагинальное увлажнение.

Под руководством квалифицированных врачей проводили двойной эксперимент слепым методом по вагинальному увлажнению, используя при этом композицию и способ настоящего изобретения (пример 4) и коммерческий продукт для вагинального смазывания, охарактеризованный его производителем как некальный, водорастворимый желеобразный материал, который является очищенным, легкораспыляемым и не раздражающим средством. В целом в эксперименте участвовало 89 женщин с перименопаузой и в климактерическом периоде. Из этих пациентов восемь было исключено из исследований по разным причинам.

До начала исследований каждая женщина была обследована врачом и была составлена полная история болезни. Кроме того, проводили обследование влагалища и брали PAP-мазок для вагинальной цитологии. Был также определен показатель сухости влагалища, включая измерения значения pH.

Затем фиксированную дозу в 2,5 г каждой композиции вводили на ночь во влагалище женщины на 5 дней. В последующие 6-8 дней композиции не вводили.

Показатели сухости влагалища, величины вагинального pH и PAP-мазки определяли на 5-8 день. На 9-13 день исследуемым женщинам вводили другую композицию, и на

13-14 день снова определяли вышеуказанные показатели.

Кроме того, женщин, участвующих в эксперименте, в течение всего времени исследования просили вести дневник, сохранять обычный режим сексуальной жизни и не пользоваться никакими вагинальными лекарственными средствами, включая души.

Большинство исследуемых женщин (57,5%) ранее пользовались вагинальными смазывающими средствами, причем большинство из них (71,4%) в качестве причины для такого использования указывали на наличие вагинальных болей. На постоянные ощущения сухости влагалища жаловались 37,6% опрошенных женщин, участвующих в эксперименте, на эпизодические ощущения сухости влагалища указывали 31,8% женщин, и на первоначальные, но не постоянные ощущения сухости, жаловались 30,6% женщин. Данные эксперимента оценивали с использованием статистических методов.

Полученные результаты могут быть систематизированы следующим образом.

1. При использовании композиции настоящего изобретения наблюдалось статистически значительное снижение вагинального pH (при уровне 0,01), однако снижение pH не наблюдалось при использовании коммерческого желеобразного препарата. Значение вагинального pH оставалось около 5 или ниже в течение приблизительно 48 ч после последнего введения композиции.

2. Увлажняющее действие желеобразной композиции настоящего изобретения сохранялось значительно дольше, чем действие используемого коммерческого продукта ($p < 0,001$). Увлажняющее действие длилось более 12 ч при использовании композиции настоящего изобретения (по свидетельству большинства женщин), тогда как действие коммерческого желеобразного препарата продолжалось по свидетельству большинства женщин менее 6 ч.

3. При опросе - которая из композиций предпочтительней, 61,5% женщин отдали предпочтение композиции настоящего изобретения, и лишь 25% указали на коммерческий препарат.

4. У женщин, использовавших гелевую композицию настоящего изобретения, в большинстве случаев имело место увлажнение вульвы (или хотя бы частично). На вытекание жаловались больше те женщины, которые принимали коммерческую смазывающую композицию, тем же, что принимали композицию настоящего изобретения. Ни одна из исследуемых женщин не указывала на чрезмерное увлажнение вульвы при использовании гелевой композицией настоящего изобретения, тогда как 40% опрошенных жаловались на чрезмерное увлажнение вульвы при использовании коммерческим смазывающим желеобразным препаратом.

5. Десять женщин указывали на ухудшение их состояния при пользовании коммерческим замасливающим препаратом, и одна женщина жаловалась на ухудшение при пользовании композицией настоящего изобретения. Пять женщин указывали на ухудшение их состояния при пользовании обеими композициями. Остаточных явлений не

наблюдалось у женщин при использовании коммерческого замазсывающего желеобразного препарата, в противоположность 7,8 процента указывавших на такое явление при использовании желеобразной композиции настоящего изобретения.

6. Слизистая оболочка была в лучшем состоянии при использовании коммерческого препарата. Разница в использовании этих двух композиций не была статистически достоверной, хотя статистически достоверное различие имело место в использовании гелевой композиции и в показаниях предварительной контрольной обработки.

7. Уровни увлажнения были статически достоверно выше при использовании гелевой композиции настоящего изобретения при контрольной обработке и при обработке коммерческим замазсывающим препаратом.

Показатель сухости влагища определяли по пяти параметрам, каждый из которых оценивали по шкале 1-5, где оценка 5 была наилучшей. Таким образом, чем ниже оценка, тем меньше смазывание влагища.

Были определены следующие пять параметров и их оценки (даны в скобках):

1. Полная эластичность влагища:

(1) отсутствует; (2) плохая; (3) удовлетворительная; (4) хорошая; (5) отличная;

2. Тип вагинальных выделений и консистенция:

(1) отсутствует; (2) скудные, жидкие, желтые; (3) поверхностный слой жидких белей; (4) умеренный слой жидких белей; (5) нормальные (белые, хлопьевидные);

3. Значение pH:

(1) 6,1 или выше; (2) 5,6-6,0; (3) 5,1-5,5; (4) 4,7-5,0; (5) 4,6 или ниже;

4. Слизистая влагища: (1) петехиальные кровоизлияния, наблюдаемые перед контактом; (2) в 10 случаях кровоизлияния при обильном контакте; (3) кровоизлияние при соскобе; (4) тонкая слизистая без признаков рыхлости; (5) нормальная слизистая без признаков рыхлости;

5. Увлажнение влагища: (1) отсутствует, слизистая воспалена; (2) отсутствует, в 15-ти случаях отсутствие воспаления; (3) минимальное; (4) умеренно; (5) нормальное.

Пример 8. Способ увлажнения сухой кожи.

Композицию, содержащую поликарбофил (5 г, B.F. Goodrich EX55), пропущенный через сито 400 меш (по стандарту США), средний размер частиц которого в их наиболее протяженной части составлял менее 20 мкм; микро-силикатные частицы (3,75 г Syloid 244 FP, Davison Chemical Division, W. R. Grace & Co., Baltimore, Maryland); легкое минеральное масло (50 мл) 95% этанол (250 мл); и воду (достаточное количество дистиллированной деионизированной воды, 1000 мл), получали путем смешивания указанных ингредиентов, энергично размешивая при этом.

Полученную таким образом композицию наносили на поверхность сухой кожи в количестве около 0,5-1 г на 20-30 см² увлажняемой кожи и давали ей прилипнуть. Полимерная композиция приклеивалась к контактным участкам кожи и способствовала поддержанию водного контакта с поверхностью сухой кожи.

Пример 9. Способ увлажнения сухой кожи.

Композицию получали путем смешивания и энергичного размешивания сухого поликарбофила (5,00 г; B.F. Goodrich EX55, со средним размером частиц от около 2 до около 5 мкм); и CARBOPOL® 934 P (2,50 г); Syloid 244 FP (3,75 г) с легким минеральным маслом (50,00 мл); 95% этанола (250,00 мл); мочевины (100,00 г); метилпарабена (1 г); пропиленпарабена (0,5); полученную смесь разводили дистиллированной деионизированной водой до 1000 мл. Полученная композиция имела однородную кремовую консистенцию.

Эту композицию использовали для обработки сухой кожи в соответствии с описанием, приведенным в примере 4. Присутствие минерального масла и CARBOPOL® 934 в указанной композиции способствовало улучшению ее текстуры и смазывающих свойств при нанесении на кожу.

Пример 10. Способ увлажнения сухого влагища.

Получали композицию путем смешивания и энергичного размешивания сухого поликарбофила (3 г), пример 8, метилпарабена (0,2 г); пропиленпарабена (0,03 г); и воды (100 мл), после чего pH смеси доводили до 2,4 путем добавления раствора цитрата натрия в HCl. Полученная таким образом композиция имела желеобразную консистенцию.

Около 4 г вышеуказанной композиции помещали в аппликатор поршневого типа. Этот аппликатор с его содержимым вставляли во влагище женщины в климактерическом периоде, страдающей сухостью влагища и вагинитом, и путем надавливания поршня вводили указанную композицию в полость влагища в целях осуществления контакта вагинального эпителия с композицией. Введенная таким образом композиция способствовала увлажнению слизистой влагища, а также служила в качестве смазки при половом сношении.

Пример 11. Способ увлажнения полости рта при его сухости.

Получали композицию путем смешивания и энергичного размешивания сухого поликарбофила (2,0 г)- примера 8, сорбита NEOSORB® P100T, 10 г, Roquette Corporation); аспартама (0,06 г NUTPASWEET®); лимонно-ванильной отдушки (1,01 метилпарабена (0,20 г); пропиленпарабена (0,03 г) и воды (100 мл), после чего pH смеси доводили до 2,3 раствором натрий-цитрата-HCl в HCl.

Композицию вводили в полость рта для увлажнения при его сухости, либо наносили на обезвоженную ткань в этой полости. Аналогичная композиция может быть введена в нескольких формах, таких как водный раствор для распыления, гель, жвачка, сухой порошок, облатка, пастилка, таблетка и эмульсия. Эти лекарственные формы могут быть получены с помощью стандартной техники, хорошо известной специалистам, необходимо только, чтобы все они содержали биоадгезивный увлажняющий полимер с вышеуказанными ингредиентами.

Независимо от формы используемой композиции, биоадгезивный полимер, контактируя со слизистой оболочкой рта, способствует сохранению в ней определенного количества влаги.

Пример 12. Способ увлажнения глаза при

его сухости.

Поликарбофил (B.F. Goodrich EX55) осушали, измельчали и просеивали через сито 400 меш (по стандарту США) в целях получения среднего размера частиц около 2-5 мкм в их наиболее протяженной части. Затем путем смешивания этих частиц поликарбофила (3,0 г) и воды (100 мл) при энергичном размешивании получали композицию и ее pH доводили до pH=5,5. Затем добавляли электролит, и, размешивая, получали загустевшую жидкость. Эту жидкость наносили на эпителий глаза в количестве около 0,025=0,05 мл с помощью пипетки. Осуществляемый в результате контакт полученной жидкости со слизистой оболочкой глаза поддерживался до тех пор, пока пациент не просил дополнительного введения, т.е. до появления зуда в глазу.

Представленные выше примеры иллюстрируют настоящее изобретение, но не ограничивают его. При этом возможны различные изменения и модификации, не выходящие однако за пределы существа и объема описанного изобретения.

Формула изобретения:

1. Способ увлажнения эпителиальных клеток млекопитающих, включающий контактирование клеток млекопитающего с эффективным количеством композиции, отличающийся тем, что композиция содержит воду и увлажняющее количество биоадгезивного увлажняющего полимера, обладающего адгезивной силой, по меньшей мере 380 дин/см² и состоящего из водонабухаемого, но водонерастворимого, структурированного карбоксифункционального полимера, причем указанный контакт осуществляют в течение периода времени, достаточного для увлажнения указанных эпителиальных клеток.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный биоадгезивный увлажняющий полимер состоит из множества повторяющихся звеньев, из которых по крайней мере 80% содержат по меньшей мере одну функциональную карбоксильную группу.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанный биоадгезивный полимер содержит 0,01-6,0% сшивающего агента.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанный сшивающий агент в основном свободен от полиалкенилового полиэфира.

5. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанная водная композиция дополнительно содержит равномерно загущающее количество агента, повышающего вязкость.

6. Способ по пп.1-5, отличающийся тем, что указанный биоадгезивный увлажняющий полимер состоит из макрочастиц водонабухаемого, но водонерастворимого структурированного карбоксифункционального полимера и указанный загущающий агент является вододиспергируемым неионным или анионным полимером.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанные частицы биоадгезивного полимера сортируют по размерам, пропуская их в сухом виде через сито 400 меш (по стандарту США).

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанный биоадгезивный полимер имеет средний размер частиц 2-5 мкм в их наиболее протяженной части.

9. Способ по п.7, отличающийся тем, что по меньшей мере 90% указанных повторяющихся звеньев содержат по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу.

10. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанный загущающий агент является анионным полимером, содержащим множество карбоксильных групп.

11. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанный загущающий агент присутствует в количестве 0,25-10,0% от массы композиции.

12. Способ по п.7, отличающийся тем, что частицы указанного биоадгезивного полимера диспергируют в физиологически толерантном разбавителе до осуществления указанного контакта.

13. Способ по п.7, отличающийся тем, что контакту подвергают эпителий, выбранный из группы, включающий в себя кожу, слизистую оболочку влагалища, слизистую оболочку рта, слизистую оболочку носа, анальную слизистую оболочку и конъюнктивальную слизистую оболочку.

14. Способ по п.1, отличающийся тем, что для использования его для вагинальных клеток указанный способ включает контактирование вагинальных эпителиальных клеток с эффективным увлажняющим количеством композиции, содержащей 0,25-5,0 мас. структурированного карбоксифункционального полимера, причем частицы этого полимера отсортированы путем просеивания через сито 400 меш по стандарту США и содержат множество повторяющихся звеньев, из которых по меньшей мере 90% содержат одну карбоксильную функциональную группу.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанная композиция имеет гелеобразную консистенцию.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что вагинальные эпителиальные клетки подвергают контакту с 1-5 г указанной композиции, содержащей от около 0,25 до около 3 мас. указанного биоадгезивного полимера.

17. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанный загущающий агент является полиакриловой кислотой, сшитой с полиаллилсахарозой, содержащей в среднем по крайней мере три аллильные группы на молекулу.

18. Способ по п.1, отличающийся тем, что эпителиальной тканью являются вагинальные эпителиальные клетки.

19. Способ по п.1, отличающийся тем, что эпителиальной тканью являются эпителиальные клетки полости рта.

20. Способ по п.1, отличающийся тем, что для использования его для увлажнения "сухого глаза" указанный контакт осуществляют в течение периода времени, достаточного для увлажнения эпителиальных клеток глаза млекопитающего.

21. Увлажняющая композиция, включающая воду и эффективное количество увлажняющего полимера, отличающаяся тем, что композиция обладает адгезивной силой по меньшей мере 380 дин/см² и содержит адьюванты, пригодные для использования в увлажняющей композиции, и увлажняющий полимер является биоадгезивным и состоит из макрочастиц водонабухаемого, но водонерастворимого структурированного

RU 2104034 C1

карбоксифункционального полимера.

22. Композиция по п.21, отличающаяся тем, что указанный биоадгезивный увлажняющий полимер содержит множество повторяющихся звеньев, из которых по крайней мере 80% содержат по крайней мере одну карбоксильную функциональную группу.

23. Композиция по п.22, отличающаяся тем, что указанный биоадгезивный полимер содержит 0,01 6,0% сшивающего агента.

24. Композиция по п.22, отличающаяся тем, что указанный сшивающий агент по существу свободен от полиалкенилового полиэфира.

25. Композиция по п.23, отличающаяся тем, что она является по существу стерильным составом.

26. Композиция по п.23, отличающаяся тем, что она свободна от пирогена.

27. Композиция по п.23, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит один или несколько консервантов.

28. Композиция по п.23, отличающаяся тем, что она содержит смазывающий агент.

29. Композиция по п.23, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит один или несколько консервантов, смазывающий агент и агент, повышающий вязкость.

30. Композиция по п.21, отличающаяся тем, что при использовании ее для вагинальных клеток указанная композиция содержит равномерно загущающее количество агента, повышающего вязкость, причем этот агент является диспергируемым в воде неионным или анионным полимером.

31. Композиция по п.21, отличающаяся тем, что указанный биоадгезивный увлажняющий полимер содержит множество повторяющихся звеньев, по меньшей мере 80% которых содержат по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу.

32. Композиция по п.31, отличающаяся тем, что указанный биоадгезивный полимер содержит 0,01 6,0% сшивающего агента.

33. Композиция по п.32, отличающаяся тем, что указанный сшивающий агент по существу свободен от полиалкенилового полиэфира.

34. Композиция по п. 30, отличающаяся тем, что указанный структурированный карбоксифункциональный полимер содержит множество повторяющихся звеньев, из которых по меньшей мере 80% содержат по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу и от 0,01 6,0% сшивающего агента, причем процентные содержания даны по массам неполимеризованных повторяющихся звеньев и сшивающего агента соответственно.

35. Композиция по п.34, отличающаяся тем, что частицы указанного биоадгезивного полимера сортируют путем пропускания в сухом виде через сито 400 меш (по стандарту США).

36. Композиция по п.35, отличающаяся тем, что средний размер частиц указанного биоадгезивного полимера составляет 2 5 мкм в их наиболее протяженной части.

37. Композиция по п.34, отличающаяся тем, что по крайней мере около 90% указанных повторяющихся звеньев содержат по крайней мере одну карбоксильную функциональную группу.

38. Композиция по п.34, отличающаяся тем, что указанный агент, повышающий

вязкость, присутствует в количестве от около 0,25 до около 10,0% по массе композиции.

39. Вагинальная увлажняющая композиция, содержащая воду, эффективное количество биоадгезивного увлажняющего полимера и эффективное количество агента, повышающего вязкость, отличающаяся тем, что указанный биоадгезивный увлажняющий полимер состоит в основном из макрочастиц водонабухаемого, но водонерастворимого структурированного

карбоксифункционального полимера, в количестве 0,25 5,0% по массе композиции и частицы которого сортируют путем пропускания через сито 400 меш по стандарту США, и содержит множество повторяющихся звеньев, из которых по меньшей мере 90% содержат по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу, и 0,05 1,0% сшивающего агента, по существу свободного от полиалкенилового эфира, причем процентные содержания приводятся по массам неполимеризованных повторяющихся звеньев и сшивающего агента соответственно, а указанный агент, повышающий вязкость, является вододиспергируемым анионным полимером, содержащим множество карбоксильных групп, и присутствует в количестве 0,5 5,0 мас. указанной композиции.

40. Композиция по п. 30, отличающаяся тем, что она имеет гелеобразную консистенцию.

41. Композиция по п.40, отличающаяся тем, что 1 5 г указанной композиции содержат 0,25 3,0 мас. указанного биоадгезивного полимера.

42. Композиция по п.40, отличающаяся тем, что указанным загущающим агентом является полиакриловая кислота, считая с полиаллилсахарозой, содержащей в среднем по крайней мере три аллильные группы на молекулу.

43. Способ получения увлажняющей композиции, включающий смешивание воды и эффективного количества биоадгезивного увлажняющего полимера, отличающийся тем, что увлажняющая композиция имеет адгезивную силу по меньшей мере 380 дин/см², содержит адъюванты, обычно используемые в увлажняющих композициях, и указанный биоадгезивный увлажняющий полимер состоит из макрочастиц водонабухаемого, но водонерастворимого структурированного карбоксифункционального полимера.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанный биоадгезивный увлажняющий полимер содержит множество повторяющихся звеньев, из которых по меньшей мере 80% содержат по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанный биоадгезивный полимер содержит 0,01 6,0% сшивающего агента.

46. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанный сшивающий агент по существу свободен от полиалкенилового полиэфира.

47. Способ по п.43, отличающийся тем, что полученную смесь стерилизуют.

48. Способ по п.43, отличающийся тем, что после стадии стерилизации проводят проверку на отсутствие пирогенов.

49. Способ по п.43, отличающийся тем, что он включает в себя добавление одного или

RU 2104034 C1

нескольких консервантов.

50. Способ по п.43, отличающийся тем, что он включает добавление одного или нескольких смазывающих агентов.

51. Способ по п.43, отличающийся тем, что он включает добавление агента, повышающего вязкость, и смазывающего агента.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что в нем используют только не раздражающие вещества.

53. Способ по п.45, отличающийся тем, что включает добавление равномерно загущающего количества агента, повышающего вязкость, причем этот агент является диспергируемым в воде неионным или анионным полимером.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что частицы указанного биоадгезивного полимера сортируют, пропуская в сухом виде через сито 400 меш по стандарту США.

55. Способ по п.53, отличающийся тем, что частицы указанного биоадгезионного полимера имеют в среднем размер 2-5 мкм в их наиболее протяженной части.

56. Способ по п.53, отличающийся тем, что по меньшей мере около 90% указанных повторяющихся звеньев содержат по крайней мере одну карбоксильную функциональную группу.

57. Способ по п.53, отличающийся тем, что указанный повышающий вязкость агент присутствует в количестве 0,25-10,0% по массе указанной композиции.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2104034 C1

Таблица 1

Биоадгезивы

Кабокси-функцион. посторяющ. ¹⁾	Сшиваю- щий агент ²⁾	Иници- атор ³⁾	Время полим. ⁴⁾	Условия полимеризации		
				Т-ра ⁵⁾	Время ⁶⁾	Выход ⁷⁾
(А)	(а) 0,2	(1)	15	95	2	83
(А)	(в) 1,0	(1)	25	95	18	67
(В)	(а) 1,0	(1)	30	95	48	53
(В)	(в) 1,0	(1)	30	95	48	87
(С) ⁸⁾	(а) 1,0	(1)	-	95	24	11
(Д) ⁸⁾	(а) 0,2	(2)	20	95	72	10
(А)	(с) 0,2	(1)	10	95	4	98
(В)	(с) 0,2	(1)	10	95	20	93

¹⁾ Использовали 100 грамм каждого из следующих карбокси-функциональных звеньев: (А) = акриловая кислота; (В) = метакриловая кислота; (С) = итаконовая кислота; и (Д) = амлеиновый ангидрид.

²⁾ Цифры этого столбца указывают количество граммов конкретно используемого сшивающего агента. Такими агентами являются:

(а) = 3,4-дигидрокси-1,5-гексадиен; (в) = дивинилбензол; и (с) = 2,5-диметил-1,5-гексадиен.

³⁾ Использовался 1 грамм следующих инициаторов: (1) = бензоилпероксид; и (2) = азобизобутиронитрил.

⁴⁾ Время начальной полимеризации (в минутах).

⁵⁾ Температура (в °С) начальной полимеризации и постполимеризации отверждения.

⁶⁾ Время постполимеризационного отверждения (в часах).

⁷⁾ Выход осушенного биоадгезива по массе исходных материалов и выделенного биоадгезива.

⁸⁾ В течение полимеризации осуществляли барботирование азотом, поскольку при кипячении дистиллированной воды в течение 10 мин получали деаэрированную дистиллированную воду.

Таблица 2

Измерение биоадгезии

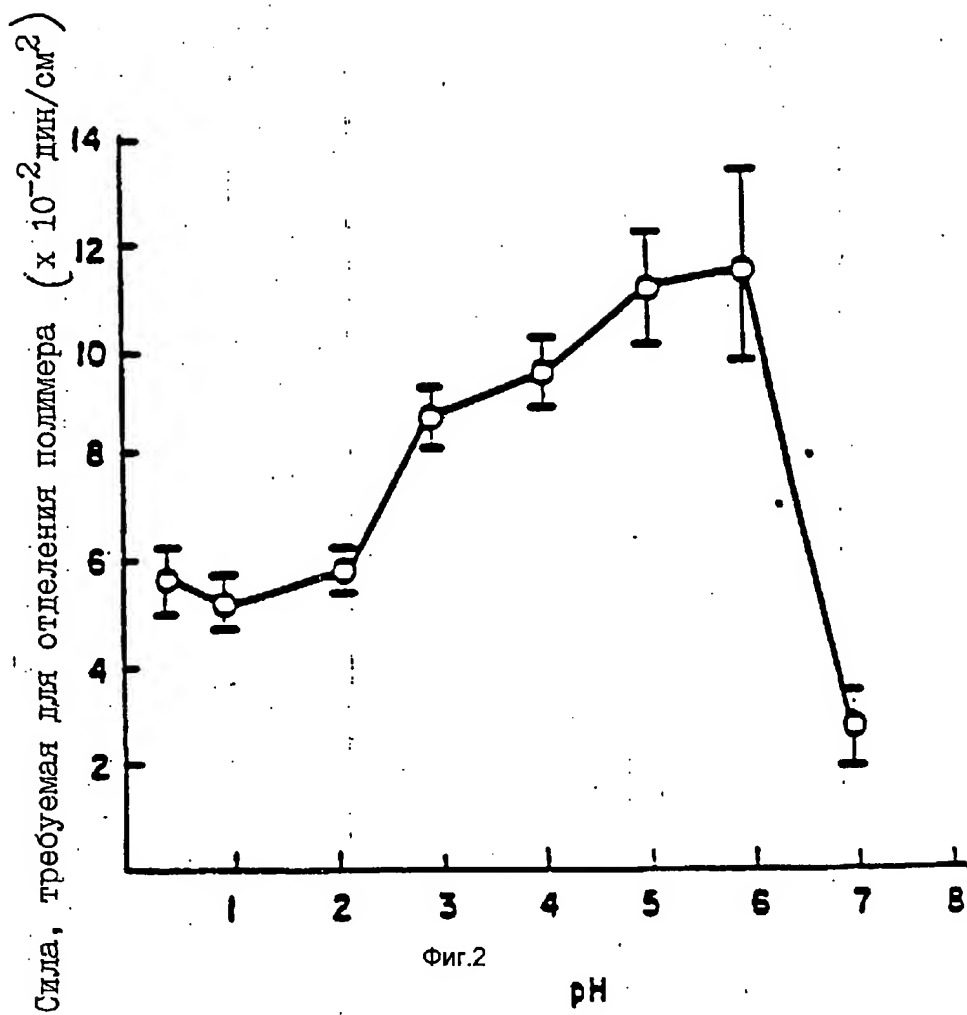
Полимер ¹⁾	Масса до разделения тканей ²⁾	Сила до разделения тканей ³⁾	Число измерений
1	855±55	1061±68	12
2	864±56	1072±68	12
3	876±57	1086±71	13
4	306±45	380±56	8

¹⁾ Полимер 1 = полиакриловая кислота, сшитая с 3,4-дигидрокси-1,5-гексадиеном; полимер 2 = полиакриловая кислота, сшитая с 2,5-диметил-1,5-гексадиеном; полимер 3 = полиакриловая кислота, сшитая с дивинилбензолом; и полимер 4 = полиметакриловая кислота, сшитая дивинилбензолом.

²⁾ Масса в миллиграммах ± среднеквадратичная ошибка (ср. кв. о.).

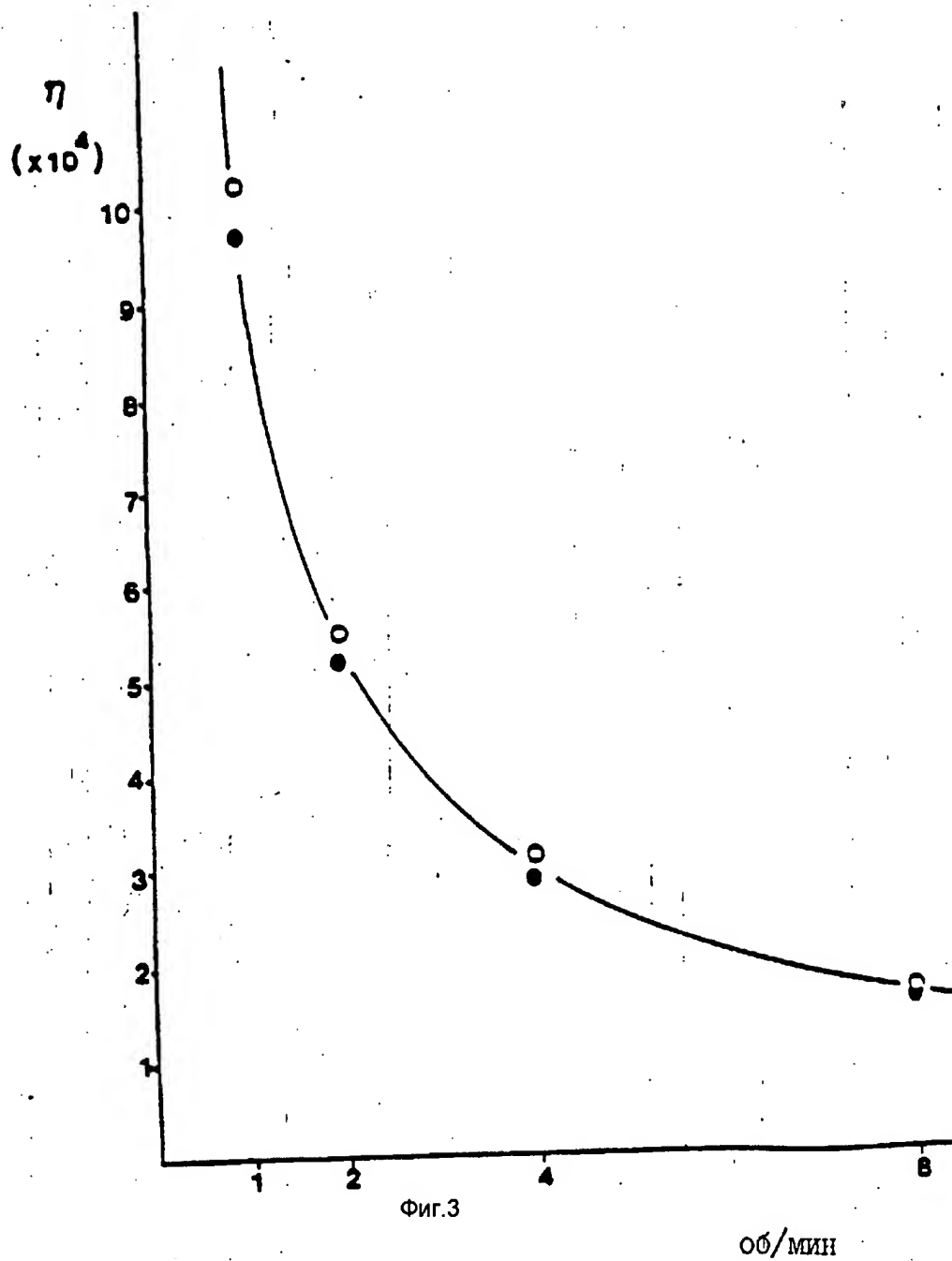
³⁾ Сила в дин/см² ± ср. кв. о.

RU 2104034 C1



RU 2104034 C1

RU 2104034 C1



Фиг.3

RU 2104034 C1